基于生物信息学探索山豆根治疗肝硬化的作用机制与物质基础

唐文雅，魏明星，张帅男，李煦照*

（贵州中医药大学 药学院，贵州 贵安新区 550025）

摘要：

[目的]基于生物信息学探索山豆根治疗肝硬化的作用机制与物质基础。

[方法]LC-MS 获取中药成分，利用 SuperPred 和 TTD 等数据库分别筛选出中药和疾病的作用靶点；Venny 数据库进行交集分析；通过 Cytoscape 软件构建网络图；Metoscape 数据库做 GO、KEGG 富集分析；CB-DOCK2 软件完成分子对接。

[结果]实验筛选得到中药对疾病有治疗作用有 85 个成分和 46 个交集靶点，核心靶点包括 HIF1A、TNF-a、PTGS2、MAPK1 等。山豆根治疗肝硬化主要涉及癌症的通路、细胞凋亡、脂质和动脉粥样硬化等信号通路。

[结论]应用生物信息学的方法预测出山豆根治疗肝硬化的作用机制以及物质基础，为其进一步研究提供新的思路与线索。

关键词：山豆根；肝硬化；生物信息学；作用机制；物质基础

To Explore the Mechanism and Material Basis of Sophora Tonkinensis Gagnep in the Treatment of Liver Cirrhosis Based on Bioinformatics Analysis

TANG Wenya, WEI Mingxing, ZHANG Shuainan, LI Xuzhao *

（College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guian new area 550025, China）

Abstract:

[Purpose]: Exploring the mechanism and material basis of function of Sophora japonica in treating cirrhosis based on bioinformatics.

[method]: LC-MS acquired the ingredients of traditional Chinese medicine, using SuperPred and TTD databases to screen out the targets of action of Chinese medicine and disease respectively; Venny database was used for intersection analysis; A network diagram was constructed through Cytoscape software; Metoscape database was used for GO and KEGG enrichment analysis; CB-DOCK2 software completed molecular docking.

[result]: Through experimental screening, 85 ingredients and 46 intersection targets were found to have therapeutic effects on diseases. The core targets include HIF1A, TNF-a, PTGS2, MAPK1, etc. It is mainly related to cancer pathways, apoptosis, lipid, and atherosclerosis signal pathways for the treatment of cirrhosis by *Sophora Tonkinensis* Gagnep.

[conclusion]: Using bioinformatics methods to predict the mechanism of action and material basis

基金项目：国家自然科学基金项目（81960749）

作者简介：*通信作者：李煦照（1986-），男（汉族），广东汕头人，副教授，博士，硕士研究生导师，主要从事中药生物标签探索及系统药理学研究,E-mail: xuzhaoli86@yeah.net。

of *Sophora Tonkinensis* Gagnep in treating cirrhosis, providing new ideas and clues for its further research.

Keywords:*Sophora Tonkinensis* Gagnep; Cirrhosis; Bioinformatics; Mechanism of action; Material basis

肝硬化（Cirrhosis）是一种或多种慢性肝病长期反复发展,导致肝脏炎症、持续纤维化、假小叶、再生结节以及血管增殖为主要病理特征，并且持续恶化而形成的一种疾病[1]。肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的必经之路,其中肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)的活化,细胞外基质(extracellular matrixc,ECM)在肝脏中过多沉积是形成肝纤维化主要机制[2]。肝硬化是全球慢性肝病患者发病和死亡的重要原因[3]。全球肝病相关死亡率评估，肝硬化每年导致 116 万人死亡，居全球常见死亡原因的第 11 位[4]。至目前为止，我国肝硬化患者约 700 万，给患者家庭和社会造成了严重的疾病负担和经济负担。肝硬化在中医称为“胁痛”、“积聚”、“鼓胀”等，一般认为，早期肝硬化属中医的胁痛、积聚范畴，晚期属鼓胀范畴[5]。《兰室秘藏》也提出:鼓胀病皆由脾胃之气虚弱不能运化精微，聚而不散而成胀满。

山豆根（*Sophora tonkinensis* Gagnep）为豆科植物越南槐的干燥根和根茎，其主要分布在中国东南部和中南部以及越南[5]，归肺、胃经，具有清热解毒的功效[6, 7],《开宝本草》中记载山豆根可治疗湿热黄疸，本课题组前期研究发现山豆根中含有柚皮苷、柚皮芸香苷、槲皮素等 147 种化学成分，具有抗炎、抗乙肝病毒、保肝等药理作用[8, 9]。

利用生物信息学能够探索山豆根活性成分治疗肝硬化的作用及机制，中药具有多成分、多靶点、多通路的特点,药物分子作用于单一靶点或信号通路的研究难以揭示其科学内涵。生物信息学从相互关联的角度研究问题,从整体水平上研究药物的作用及机制,为中药复杂作用规律提供新的思路[10]。基于生物信息学方法探讨山豆根的药效成分及其潜在作用靶点[11]，从整体的角度探索中药与疾病之间的关联性，具有整体性、与中医药整体观与辨证论治的原则不谋而合[12],为进一步研究山豆根治疗肝硬化的作用机制提供新的思路与方法。

1 资料与方法

1.1 山豆根有效成分及靶点的获取

通过液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）共获得山豆根的 147 个成分（见表 1）。运用 Pubchem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)获取山豆根有效成分 smiles 号，接着将获取的选取的 smiles 号输入到 superprediction 数据库(https://www.rcsb.org/)中进行山豆根靶点的预测选取可信度≥98%的靶点以及已知的靶点；对靶点进行合并、去重，利用 UniProt 数据库(https：//www.uniprot.org)[13]，限定物种为“Homo sapiens”，收集山豆根活性成分对应靶点的基因名。

表 1　LC-MS 技术获得山豆根活性成分

No.	Compound Name
1	5-hydroxymethyl-2-furaldehyde
2	L(+)-arginine
3	D-(+)-glucose
4	(-)-quinic acid
5	sucrose
6	D-gluconic acid
7	DL-malic acid
8	melezitose
9	cytosine
10	stachydrine
11	cytidine
12	adenine
13	ecgonine
14	citric acid
15	nicotinic acid
16	D-(-)-citramalic acid
17	cytisine
18	uridine
19	DL-O-tyrosine
20	9α-hydroxysophocarpine
21	guanosine
22	2-hydroxy-6-aminopurine
23	sophoranol
24	N-gulcytisine
25	3-hydroxy-3-methylglutaric acid
26	L-isoleucine
27	9α-hydroxymatrine
28	gallic acid
29	thermopsine
30	allomatrine
31	caffeic acid
32	2-amino-L-phenylethanol
33	phenprobamate
34	sophocarpine

35	N-formylcytisine
36	4-hydroxyphenylpyruvic acid
37	2-(2-hydroxyethoxy)phenol
38	7,8-dihydroxy-4-methylcoumarin
39	pantothenic acid
40	14α-acetoxymatrine
41	oxymatrine
42	(8r)-3-(4-hydroxyphenyl)-L-propanol-2-O-β-D-glucopyranoside
43	maltol
44	5α-hydroxylemannine
45	N-acetyl-5-hydroxytryptamine
46	D-(+)-tryptophan
47	1,5-diaminonaphthalene
48	3-indoleacrylic acid
49	L-tryptophan
50	3,4-dihydroxybenzaldehyde
51	N-acetylcytisine
52	daidzein-4,7-diglucoside
53	(e)-4-hydroxycinnamylalcohol4-O-[2'-O--D-apiofuranosyl(1"2')]--D-glucopyranoside
54	coniferin
55	Val-Ile
56	kalopanaxin D
57	3-hydroxybenzyl alcohol
58	1,6-dihydroxynaphthalene
59	1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid
60	9α,14β-dihydroxymatrine
61	5α,14β-dihydroxymatrine
62	N-propionylcytisine
63	4-hydroxybenzaldehyde
64	isomangiferin
65	esculetin
66	puerarin
67	naringin
68	kushenol O
69	puerarin apioside

70	quercitrin
71	naringin dihydrochalcone
72	syringin
73	(6S,9R)-roseoside
74	geraldol
75	daidzin
76	daidzein-4'-glucoside-rhamnoside
77	cinnamic acid
78	coniferyl alcohol
79	kaempferol-7-O-neohesperidoside
80	pinoresinol diglucoside
81	sinapyl alcohol
82	pinoresinol-4,4'-di-O-β-D-glucopyranoside
83	erybraedin D
84	glycitin
85	3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid
86	secoisolariciresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
87	syringaresinol-4,4'-di-O-β-D-glucopyranoside
88	vitexin-2"-O-rhamnoside
89	isovitexin
90	calycosin-7-O-β-D-glucoside
91	spinosine
92	sophojaponicin
93	apigenin-7-O-β-D-glucoside
94	hydroxyecdysone
95	narirutin
96	syringaresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
97	narcissoside
98	diosmin
99	azelaic acid
100	medioresinol
101	4',6-dimethoxyisoflavone-7-O-beta-D-glucopyranoside
102	(3s,4r)-4-hydroxy-7,4'-dimethoxyisoflavan3'-O-β-D-glucopyranoside
103	swertisin
104	lespeflorin B4
105	6-hydroxy-7-methoxy-4-phenylcoumarin

106	ononin
107	N-hexanoylcytisine
108	genistein-7-α-L-rhamnopyranosyl-β-D-glucopyranoside
109	(+)-abscisic acid
110	dimethylfraxetin
111	sebacic acid
112	3,5-dihydroxybenzyl alcohol
113	juglone
114	maackiaine
115	trifolirhizin
116	2,6-dihydroxy-4-methylbenzoic acid
117	syringaresinol
118	calycosin
119	6''-O-acetylglycitin
120	7,2'-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavanol
121	(6aR,11aR)-3-O-β-D-glucopyranosylmedicarpin
122	4-anisaldehyde
123	trifolirhizin-6''-malonate
124	4-hydroperoxy-2-nonenal
125	subprogenin C
126	undecanedioic acid
127	butesuperin B-7''-O-β-glucopyranoside
128	corosolic acid
129	ursolic acid
130	9-oxo-10e,12z,15z-octadecatrienoic acid
131	betulinic acid
132	maackiain-3-O-glucoside-6''-acetate
133	trifolirhizin 6'-monoacetate
134	soyasaponin Be
135	3,4-dimethoxycinnamic acid
136	dodecanedioic acid
137	3,4,5-trimethoxycinnamic acid
138	9-oxo-10(e),12(e)-octadecadienoic acid
139	4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyacetophenone
140	lupenone
141	6-gingerol

142	12,13-dihydroxy-9z-octadecenoic acid
143	spiculisporic acid
144	oleamide
145	(-)-carveol
146	4-methylbenzyl alcohol
147	lupeol

1.2 肝硬化的相关靶点的获取

以"cirrhosis"为关键词，分别从 GeneCards 数据库(https: //www.genecards.org/)[14]、OMIM 数据库(https: //omim.org/)[15]、DrugBank 数据库(https: //www.drugbank.ca/)[16]、TTD 数据库(http: //db.idrblab.net/ttd/)对肝硬化相关靶点进行搜索，合并去除重复基因后，收集相关的靶点，利用 UniProt 数据库将所得的肝硬化的疾病靶点的蛋白名转换为基因名。

1.3 构建核心靶点蛋白质互作网络(PPI)

将疾病相关靶点和中药相关靶点导入 venny2.1.0 数据库[17]中得到交集靶点，将交集导入 STRING(https: //string-db.org/),一个用于搜寻已知蛋白质之间和预测蛋白质之间相互作用的系统[18],设置物种条件为人，将最低互作评分值设置为 0.900,隐藏孤立蛋白，下载 tsv 文件，构建蛋白互作网络(PPI)。

1.4 构建"中药-活性成分-疾病靶点-疾病"调控网络图

将交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白相互作用网络，将 PPI 网络导入 Cytoscape 软件，利用 CytoNCA 插件,获得 Degree 值[19]筛选出核心靶点，同时构建"中药-活性成分-疾病靶点-疾病"相互作用网络图。

1.5 基因本体（GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析

为了研究山豆根治疗肝硬化的主要生物学过程及代谢通路，将山豆根与肝硬化的交集靶点导入 metoscape 数据库(https://metascape.org/）对获得的靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。选择生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)对山豆根治疗肝硬化的靶点进行 GO 生物过程富集分析。以 q 值对 GO 过程及 KEGG 通路进行功能排序，分别选取前 10 位用微生信软件(http: //www.bioinformatics.com.cn)进行可视化分析，综合预测山豆根治疗肝硬化的分子作用机制。

将交集靶点导入 metoscape 数据库中筛选出中药治疗疾病的主要活性成分。

1.6 分子对接

通过 pubchem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)获取化合物的 SDF 结构文件以及 Uniprot 数据库(https：//www.uniprot.org)获得受体的 PDB 结构文件，运用 CB-DOCK2 软件进行分子对接。

2 结果

2.1 山豆根有效成分筛选与靶点预测

通过液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）共获得山豆根的 147 个成分，基于

superpred 数据库查找山豆根成分的作用靶点，选取已知靶点以及 probably≥98% 的靶点，合并、去重得到 47 个靶点以及对肝硬化有潜在治疗作用的 85 个有效活性成分。

2.2 肝硬化相关靶点预测

通过 GeneCard 数据库、OMIM 数据库、CTD 数据库、DrugBank 数据库分别获得肝硬化相关靶基因，对获得的靶点数据进行合并、去重，经整理后共获得 37585 个肝硬化相关靶基因；绘制韦恩图获得山豆根和肝硬化的交集靶点，即山豆根抗肝硬化的作用靶点（见图 1）。

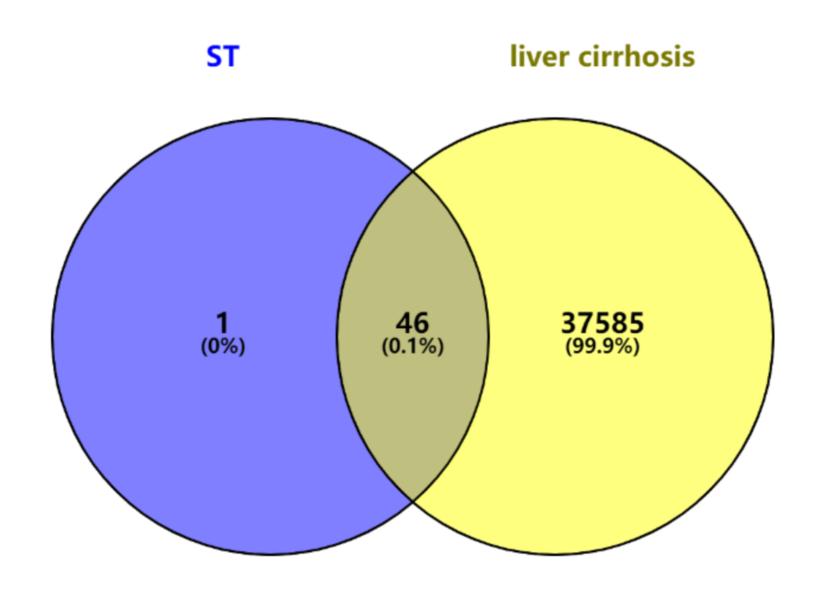


图 1　山豆根和肝硬化的交集靶

2.4 中药-活性成分-疾病靶点-疾病”相互作用网络图以及 PPI 分析

通过 metoscape 数据库筛选出山豆根治疗肝硬化的核心成分为柚皮苷（naringin）、柚皮芸香苷（narirutin）、槲皮苷（quercitrin）、山奈酚-7-O-新橘皮糖苷(kaempferol-7-O-neohesperidoside)、4,5-二羧基-γ-十五内酯(spiculisporic acid)，利用插件 CytoNCA 筛选度值大小获得山豆根治疗肝硬化的 8 个核心靶点为白细胞介素 2(interleukin 2,IL2)、HIF1A、肿瘤坏死因子（TNF）、环氧合酶 2（PTGS2)、MAPK1、MMP9、MTOR、TP53。在“中药-活性成分-疾病靶点-疾病”图中共有 131 个节点，其中来源于化合物的有 85 个，来源于基因的有 46 个（见图 2）。

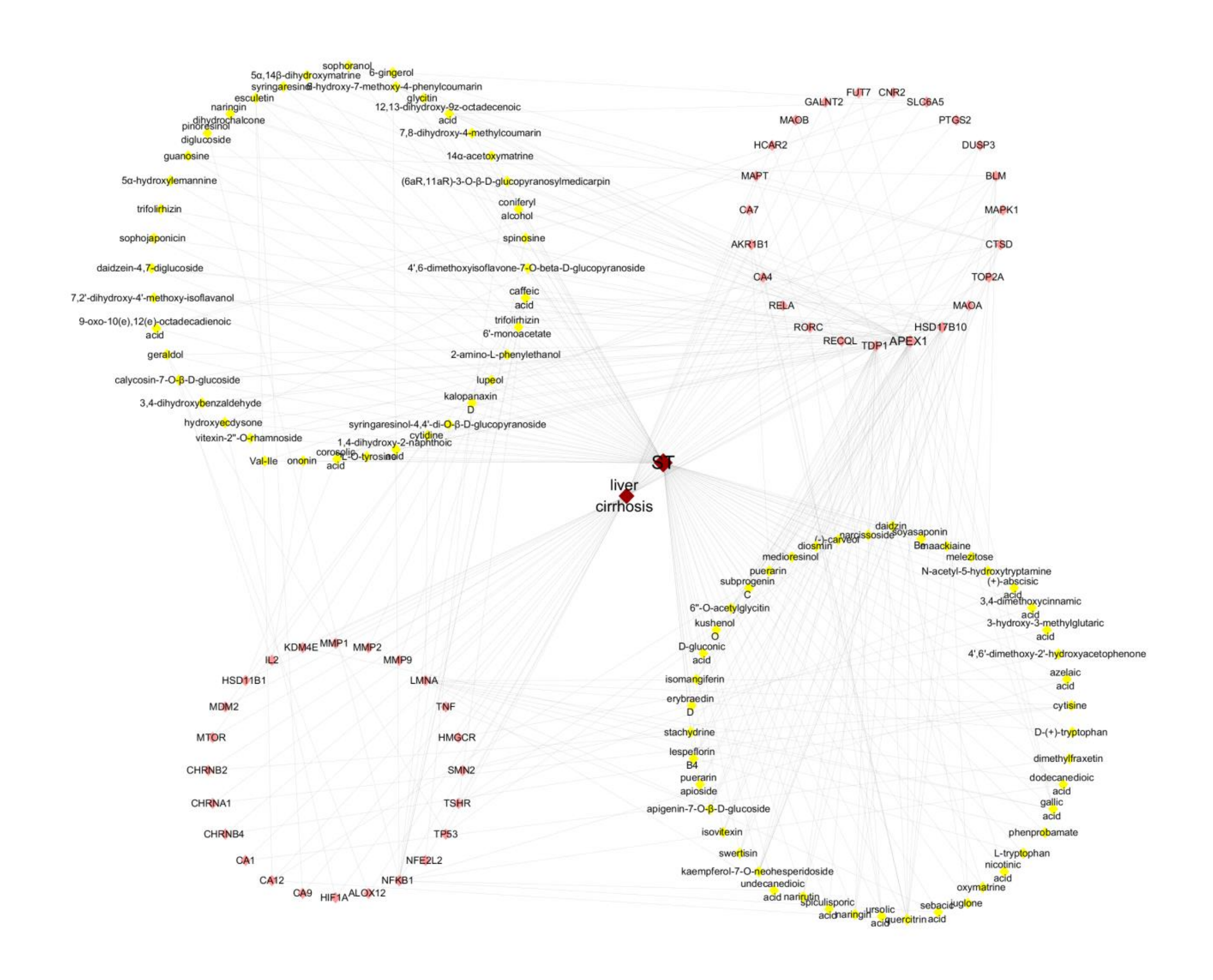


图 2“中药-活性成分-疾病靶点-疾病”相互作用网络图

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

通过 metoscape 数据库中的 GO 分析得到 GO 条目 224 个，BP 条目、CC 条目和 MF 条目每个种类分别选取前 10 项进行可视化（见图 3），结果显示山豆根治疗肝硬化的靶点主要集中在基因表达的正向调控、老化、细胞凋亡过程的正向调节等生物过程，细胞质、质膜、核质等细胞组分，相同的蛋白质结合、锌离子结合、脱氧核糖核酸结合等分子功能。KEGG 分析得到细胞信号通路 98 条，选择前 10 条通路作为山豆根治疗肝硬化的重要途径进行可视化（见图 4），结果表明，富集靶点较多的通路为 IL-17 信号通路、细胞凋亡、脂质和动脉粥样硬化通路，提示山豆根可能主要通过上述信号通路发挥抗肝硬化的作用。

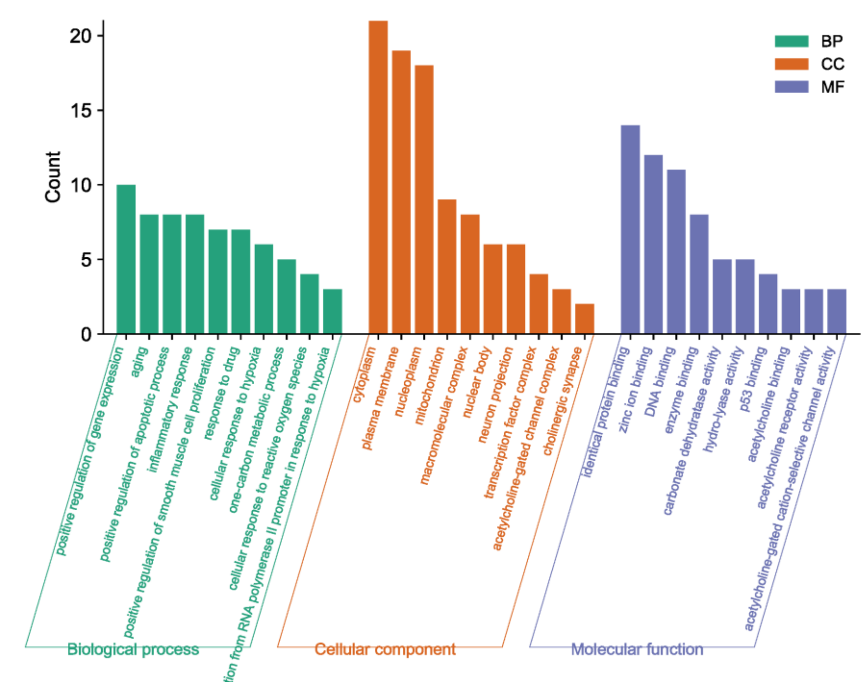


图 3　GO 富集分析

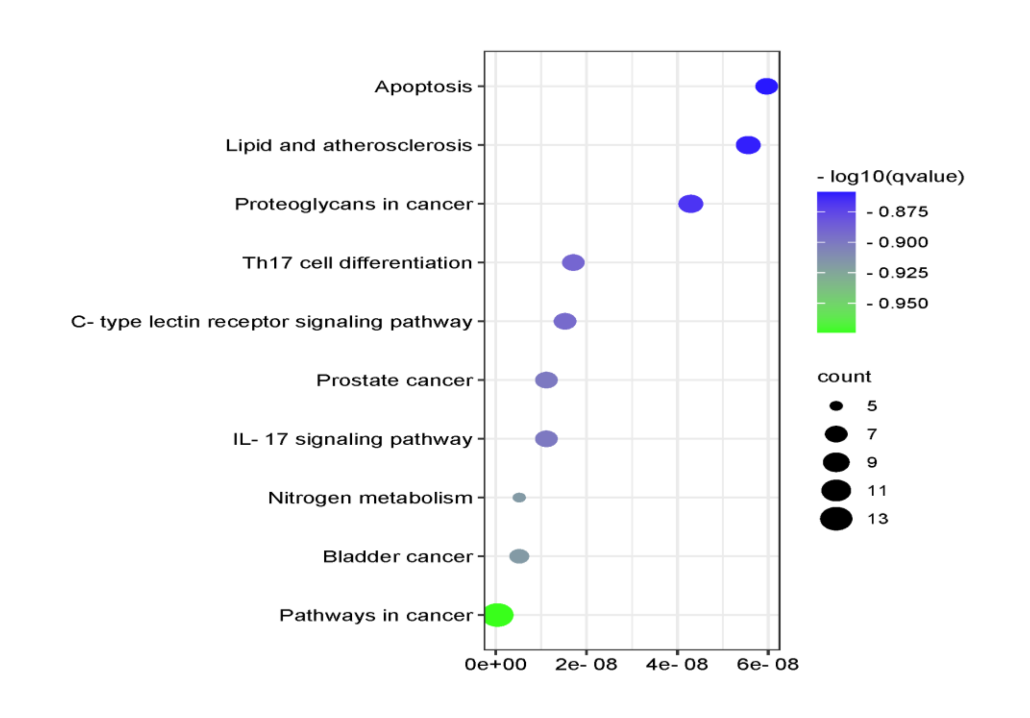


图 4　KEGG 通路富集分析气泡图

2.6 分子对接验证

活性成分与核心靶点的分子对接结果（见表 2）。40 对分子对接关系中，结合能<-7.0 kcal・mol-1 的共有 25 对(62.5%),位于-7～-4kcal・mol-1 的有 15 对(37.5%)，即本研究预测出的核心靶点与潜在成分均有较好的结合特性。

表 2　活性成分与潜在靶点分子对接结果

成分	MTOR	HIF1A	PTGS2	TP53	IL2	MMP9	MAPK1	TNF
naringin	-9.6	-8.4	-6.8	-8.7	-7	-9.5	-9.2	-7.7
spiculisporic acid	-6.1	-6.8	-4.4	-6.2	-5	-6.2	-6.9	-5.4
narirutin	-10.2	-8.8	-7.1	-8.6	-7.2	-9.7	-9.7	-7.9
quercitrin	-9.3	-8.6	-6.4	-6.6	-6.5	-8.4	-8	-7.1
kaempferol-7-O-neohesperidoside	-9.7	-8	-6.5	-8.6	-7.1	-9.2	-9	-7.8

3 讨论

本研究生物信息分析学为基础，对山豆根抗肝硬化进行了分析，筛选出山豆根治疗肝硬化主要包括柚皮苷（naringin）、柚皮芸香苷（narirutin）、槲皮苷（quercitrin）、山奈酚-7-O-新橘皮糖苷（kaempferol-7-O-neohesperidoside）、 4,5-二羧基-γ-十五内酯（spiculisporic acid）5 个活性成分。柚皮苷是一种具有抗氧化，抗纤维化，抗炎和抗癌特性的类黄酮，能够预防由不同药物引起的肝损害。柚皮苷能减少肝脏炎性细胞浸润[20]，防止肝星状细胞（HSC）的转分化，导致胶原蛋白合成减少，ECM 合成和沉积大大降低，防止肝纤维化的发生[21]。槲皮苷可以通过水解反应转化为槲皮素。因此，槲皮苷可以被看作是槲皮素的衍生物。研究显示，槲皮素能调节 MMP-9 水平，抑制 ECM 的形成，从而发挥抗炎、抗纤维化作用[22]。此外，槲皮素能抑制巨噬细胞浸润、调控巨噬细胞极化、对炎症细胞因子具有较强的抑制作用，能有效减轻肝脏炎症和纤维化[23]。研究表明，槲皮素对肝硬化有一定的治疗作用，槲皮苷作为槲皮素的衍生物，对肝硬化的治疗作用还有待验证。

同时发现，山豆根可能通过作用与白细胞介素 2(IL2)、HIF1A、肿瘤坏死因子（TNF-a）、环氧合酶 2（PTGS2)、MAPK1、MMP9、MTOR、TP53 8 个核心靶点发挥治疗肝硬化的作用，PTGS29（环氧合酶 2）参与了肝纤维化的主要发病机制，例如炎症、凋亡和细胞衰老，PTGS2 也被称为环氧合酶 2 (COX2)，是一种强效酶，是非甾体类药物的作用靶点之一，PTGS2 参与了肝纤维化的主要发病机制，例如炎症、凋亡和细胞衰老。此外，在患有肝硬化的患者和动物模型中，PTGS2 呈异常表达。这些发现表明，PTGS2 过度表达引发炎症反应，导致肝纤维化的发生和发展；在肝纤维化的发展中具有广泛而关键的作用[24],抑制 PTGS2 可降低肝脏炎性损伤[25]。TP53(肿瘤蛋白 p53)基因是人类一种重要的抑癌基因，位于 17p13 染色体区域，其编码的 p53 蛋白可抑制细胞周期、促进 DNA 修复，控制细胞的凋亡。常态时 p53 蛋白活性极低，而机体遭受刺激引起 DNA 损伤时，活化的 p53 通过调节下游靶基因的表达诱导细胞凋亡[26]。在肝纤维化发展过程中，p53 蛋白表达显著上调，从而启动凋亡相关蛋白，使细胞凋亡,从而减缓肝纤维化的进程[27]。缺氧诱导因子 1a(HIF1A）是一种转录因子，肝硬化或肝纤维化发生时肝组织处于缺血、缺氧状态,并伴有缺氧诱导因子 1α　(HIF- 1α)表达增加[28, 29]。缺氧及其缺氧诱导因子能加速肝脏炎症、纤维化,甚至肿瘤的发生和发展。TNF-α（炎症）为一种致炎因子[30]，与肝坏死及肝

纤维化程度密切相关，在肝硬化的发生发展中参与肝脏的损伤--修复循环，最终引起肝脏大量 ECM 的合成和沉积，从而导致肝纤维化或肝硬化。肝纤维化程度越明显，肝组织内 TNF-α 阳性细胞数越多，而正常肝组织中则无或仅有少量[31]。TNF-α 水平高低可反应肝脏炎症程度[32]。IL 一 2（炎症）是重要的抗炎因子和免疫调节因子，可激活细胞免疫，参与体内免疫应答反应 ，其表达水平随肝纤维化程度的加深增高，通过抑制肝内炎症发展和调节免疫功能来发挥其抗肝纤维化作用[31]。Napoli T 等[33]研究表明，在肝硬化晚期甚至在肝移植前期用糖皮质激素治疗时，IL 一 2 表达水平仍上升。MAPK1/ERK2/ERK 作为丝裂原蛋白活化激酶（MAPK）家族成员之一，其主要功能包括调节细胞增殖、分化及死亡，MAPK1 基因表达上调促进肝纤维化的发生[34, 35]，mTOR（凋亡）是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在感受营养信号、调节细胞生长与增殖中起着关键性的作用[36]。肝星状细胞（HSC）是肌成纤维细胞的主要来源，mTOR 过度激活导致肝脏中肌成纤维细胞蓄积增加，抑制活化 HSC 凋亡，从而促进纤维化进展[37]。

综上，本研究结果表明山豆根对肝硬化的治疗涉及柚皮苷（naringin）、柚皮芸香苷（narirutin）、槲皮苷（quercitrin）等活性成分以及白细胞介素 2(IL2)、HIF1A、肿瘤坏死因子（TNF）、环氧合酶 2（PTGS2)、MAPK1 等靶标，本研究基于网络药理学探讨山豆根治疗肝硬化作用机制，阐述了多成分、多靶点间的复杂网络相互作用关系，为进一步开展动物模型实验提供了理论依据。

参考文献

[1] 基于网络药理学的冬虫夏草治疗肝硬化作用机制研究 [J]. 大理大学学报, 2021, 6(08): 16-21.

[2] Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases [J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2000, 15 Suppl: D26-32.

[3] Huang D Q, Terrault N A, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions [J]. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2023, 20(6): 388-98.

[4] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world [J]. Journal of hepatology, 2019, 70(1): 151-71.

[5] 张帅男, 李红美, 李煦照. 混合组学联合生物信息学分析山豆根诱导心脏毒性的作用机制及物质基础 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 111-4+270.

[6] 陈正培, 莫晓宁, 沈沉, 等. 山豆根有效成分提取及其生物活性研究进展 [J]. 应用化工, 2018, 47(06): 1237-40.

[7] 刘畅, 倖婷婷, 刘雄伟, 等. 基于网络药理学的山豆根神经毒性机制探讨 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(08): 1165-73.

[8] 张帅男, 何雅风, 李煦照. 基于组学和信息学探索山豆根干预血液系统的毒性轮廓 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6738-41.

[9] 张帅男, 李红美, 李煦照. 山豆根对小鼠大脑毒性作用的组学和生物信息学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(03): 343-9.

[10]Ma Y M, Zhang X Z, Su Z Z, et al. Insight into the molecular mechanism of a herbal injection by integrating network pharmacology and in vitro [J]. Journal of ethnopharmacology, 2015, 173: 91-9.

[11]汪艳平, 韦正, 蒋利荣, 等. 基于网络药理学的山豆根抗癌机制研究 [J]. 安徽农业科学, 2021, 49(17): 165-9+220.

[12]王颖, 李楠. 分子印迹技术及其应用 [J]. 化工进展, 2010, 29(12): 2315-23.

[13]陈红旋, 胡敬宝, 张琳琳, 等. 基于网络药理学的丹参治疗肝硬化的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 3968-77.

[14]邱鹂苹, 舒海涛, 陈亚宾, 等. 加味茵陈四逆汤干预肝纤维化/肝硬化的网络药理学作用机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(06): 668-76.

[15]戚璐, 徐俊, 许杰, 等. 基于网络药理及分子对接探讨茵陈五苓散治疗原发性胆汁性胆管炎的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(02): 206-14+21.

[16]樊亚东，于爽，张晓雨，等. 肝爽颗粒对肝硬化和抑郁症“异病同治”的网络药理学机制分析 [J]. 天津中医药, 2021, 38(02): 240-6.
[17]孙凯滨，孙蓉. 基于网络药理学研究模式的柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的异病同治分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5178-86.
[18]沈红波，周一农，郑杰，等. 基于网络药理学葵花护肝片“多成分-多靶点-多通路”的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(07): 1464-74.
[19]陈芝强，陈怡，麦喆钘，等. 基于网络药理学探讨二至丸治疗肝细胞癌的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(03): 166-74.
[20]俞建顺，陈芝芸，吴黎艳，等. 胡柚皮黄酮对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝脏 NLRP3 炎症小体的影响 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(24): 2076-81.
[21]Hernández-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms [J]. World journal of gastroenterology, 2018, 24(16): 1679-707.
[22]Wu L, Zhang Q, Mo W, et al. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF-β1/Smads and PI3K/Akt pathways [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 9289.
[23]Li X, Jin Q, Yao Q, et al. The Flavonoid Quercetin Ameliorates Liver Inflammation and Fibrosis by Regulating Hepatic Macrophages Activation and Polarization in Mice [J]. Frontiers in pharmacology, 2018, 9: 72.
[24]Yang H, Xuefeng Y, Shandong W, et al. COX-2 in liver fibrosis [J]. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2020, 506: 196-203.
[25]孙志红，于琦，杨思远，等. 网络药理学和分子对接技术视角下柴胡对肝硬化的作用机制 [J]. 中华医学图书情报杂志, 2022, 31(08): 21-9.
[26]Doffe F, Carbonnier V, Tissier M, et al. Identification and functional characterization of new missense SNPs in the coding region of the TP53 gene [J]. Cell death and differentiation, 2021, 28(5): 1477-92.
[27]曹勤，蔡瑜，郭晓玲，等. 甘草酸对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化肝组织 p53 蛋白表达的影响 [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2014, 4(06): 10-3.
[28]曹伟. 肠上皮细胞 HIF-1α 在胆汁淤积性肝损伤中的作用 [J]. 2020.
[29]Yuan S, Wei C, Liu G, et al. Sorafenib attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis via HIF-1α/SLC7A11 pathway [J]. Cell proliferation, 2022, 55(1): e13158.
[30]杨提，曾婷婷，张卉青，等. 基于网络药理学探讨益气活血方抗肝纤维化作用的活性成分及其分子机制研究 [J]. 药学服务与研究, 2021, 21(06): 412-8+23.
[31]赵霞，姚希贤. 白介素与肝纤维化 [J]. 中国全科医学, 2006, (10): 853-5+62.
[32]刘翠莲，尹波，张学峰，等. 肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、白细胞介素-8 与肝纤维化的关系 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, (05): 448-9.
[33]Napoli J, Bishop G A, McCaughan G W. Increased intrahepatic messenger RNA expression of interleukins 2, 6, and 8 in human cirrhosis [J]. Gastroenterology, 1994, 107(3): 789-98.
[34]Cao S, Zhu C, Feng J, et al. Helicobacter hepaticus infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF-κB, Stat3, and MAPK signaling pathways [J]. Helicobacter, 2020, 25(2): e12677.
[35]刘灏，陈景良，向国安. hHGF 调控肝纤维化信号转导途径研究 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(03): 431-4.
[36]顾靓，张阳德，赵劲风，等. RNA 干扰沉默 mTOR 基因对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(01): 42-4+7.
[37]Shan L, Ding Y, Fu Y, et al. mTOR Overactivation in Mesenchymal cells Aggravates CCl(4)- Induced liver Fibrosis [J]. Scientific reports, 2016, 6: 36037.

（通讯作者：李煦照　E-mail: xuzhaoli86@yeah.net）